

家畜的抗菌素耐药性

——肉类增产的健康风险

试想一下，假设像成千上万的患者一样，你因细菌感染患病，躺在医院病床上。医生告诉你，你所患的病，要在以前很容易就能治好。而现在，现有的抗菌素已经起不了任何作用。除了感到震惊和难以置信之外，你也许会感到疑惑：这究竟是怎么回事？

感到震惊和疑惑的不止是你。抗菌素耐药性问题可以说是当今医学界面临的最紧迫的问题之一。每过一年，曾被人们视为高效药的青霉素、红霉素、四环素等，对具有耐药性的“超级细菌”的疗效就要减弱一些。因抗菌素耐药性原因，高效药物越来越少，使涓细的感染及相关疾病越来越难医治。科研人员担心，耐药性基因的传播可能会使现在可以得到医治的疾病变成绝症。

那么，耐药性到底是怎么来的呢？当然，抗菌素在人类中的滥用是一个重要的原因。但科研人员认为，抗菌素在农业中的使用，特别是在家畜中的使用，对抗菌素耐药性的产生不容忽视。

穆萨诸塞州剑桥市一个提倡对环境争议问题采取谨慎态度的专家组织——关心时事科学家联盟（Union of Concerned Scientists）统计，目前美国生产的抗菌素（包括批准了但从未或尚未上市的抗菌素）中有70%用于食用动物。除了治疗禽畜的

疾病之外，这些药物中很大一部分被用于健康禽畜的疾病预防和生长促进。抗菌素促进体重增长的具体机理目前尚不明确。许多专家认为，使用抗菌素后，动物可以将原本用来对抗病菌的能量节约下来。但这一解释并未得到普遍的认同，仍有争议。

养殖业面临的压力

外界要求农业改变其抗菌素使用方法的呼声空前强大。2002年初，为了回应环保团体施加的压力，麦当劳（McDonald's）、温蒂（Wendy's）、派派思（Popeyes）等快餐连锁店宣布不再购买在饲养过程中使用恩诺杀星（enrofloxacin）抗菌素的鸡肉，因为恩诺杀星与一种治疗人类弯曲杆菌病（Campylobacter）和炭疽病（anthrax）的氟喹诺酮类药物（fluoroquinolone）——环丙沙星（ciprofloxacin）相类似。考虑到感染人体的弯曲杆菌对氟喹诺酮类药物的耐药性问题，美国食品及药物管理局（FDA）已考虑收回恩诺杀星（商品名为Baytril）生产厂家拜耳（Bayer）公司的Baytril生产许可证（该公司拒绝自动将该药从家禽市场撤出）。Jifson Foods、Perdue Farms、Foster Farms等三家肉类公司于2001年2月份宣布不再给健康的家禽使用抗菌素。这三家公司鸡肉产量的总和占目

前美国市场的三分之一。两份要求禁止将抗菌素药物用于健康家畜的议案已被提交到国会讨论。一份由众议院议员 Sherrod Brown（民主党—俄亥俄州）起草，另一份由参议员 Edward Kennedy（民主党—马萨诸塞州）起草。

设在马萨诸塞州波士顿市的一个倡议团体——慎用抗菌素联盟（APUA）在2002年6月1日出版的《临床传染病》（*Clinical Infectious Diseases*）副刊上发表的一份报告对已发表的大约500项研究成果进行了总结。该报告呼吁对抗菌素的使用作重大改变。与此报告持相同观点的波士顿Tufts大学医学院教授、APUA顾问委员会委员 Sherwood Gorbach认为：“应停止抗菌素在健康禽畜身上的使用，如用于促进家禽生长和提高饲料转化率。而且，某些对人类医疗至关重要的抗菌素，如氟喹诺酮和第三代头孢菌素（cephalosporins）等在动物身上的使用更应加以严格限制，只有在动物病情相当严重或为防治性疾病时，在兽医处方下方可使用。”

一些利益相关团体坚持认为，采取如此严厉的措施完全是没根据的，因为，抗菌素在人身上的使用——而不是动物——才是造成人类抗菌素耐药性的主要原因。他们还对动物细菌耐药性基因向人类细菌转移的程度提出了质疑。伊



利治州立大学香槟分校微生物学教授、美国微生物学会（American Society for Microbiology）主席Abigail Salyers说，关于这一问题的数据目前正在收集当中。她进一步解释，真正需要的是，在追踪耐药性基因在农业及养殖业的源头方面展开更多的研究。有些科研人员已经开始着手此项研究。

在巨大的利益驱使下，养殖业对耐药性问题的不确定性进行了充分的利用。这一问题一旦定论，将影响到数十亿美元的药品销售和肉类产业的前景。有些人坚持认为，如果减少抗菌素的使用，就无法将肉类产品维持在目前的水平。在美国，小型农场正在不断让位于大型联合养殖场，而后的生产方式更容易导致细菌和疾病的传播。根据堪萨斯州海斯市的一个家畜营销组织GeneNet的说法，在几百头牲畜内饲养数量达10万头肉牛的养殖场并不鲜见。1945年，养鸡场的养殖规模一般为500只。而现在的平均数量在8万—15万只之间。1980年，美国共有养猪场65万个。根据美国农业部(USDA)提供的数字，到2001降至8万1千个，其中就有犹他州米尔德雷德的Circle Four Farms这样占地35平方公里，饲养了高达50万头猪的超大型养猪场。

华盛顿特区一家专门代表使用抗菌素

的家畜饲养场的团体——动物健康协会（Animal Health Institute）发言人Ron Phillips说：“如果你们把我们用以控制家畜疾病的工具夺走，我们就必须寻求其他方法来代替。到目前为止，还没有找到一种在如今的生产规模基础上进行疾病控制的方法可以取代抗生素——至少，还没有一种方法可以使消费者能够以目前低廉的价格购买肉类产品。”

由庸医领，养殖业有权使用抗菌素治疗禽畜疾病，Salyers说，真正的问题在于养殖业是否有权将抗菌素用于健康动物，即所谓的“非治疗性用药”。什么是非治疗性用药？“对这个问题的回答恰恰是争议的核心所在，”她说，“以用于疾病预防的抗菌素为例，养殖户可能会给整群禽畜用药，因为他认为禽畜已经面临疾病威胁，即使此时尚未出现患病个体。这算不算治疗性用药？养殖业认为是。但大多数反对人士则认为不是。使用抗菌素以达到生长促进也一样。有的养殖业专家可能将其归为预防性用药。你可以说成因为抗菌素抑制了感染，所以促进了生长。从这一角度来说，抗菌素促进生长属于预防性用药。如果符合这种观点，所有抗菌素的使用都可以说成是治疗的。”

也正是因此类文字游戏造成了关于改变抗菌素使用政策的提案一次次被搁置。

除了限制人类抗菌素在农业中的使用之外，APUA等团体希望杜绝抗菌素在养殖业中的非治疗性应用，特别是用来促进生长。养殖业对此作出的反应是尽量减少被定义为非治疗性药的类别。

耐药性现象

自从上世纪四十年代抗菌素大量使用以来，人们就认识到了耐药性问题的存在。每过十年，就能抵抗抗菌素，甚至能抵挡多种抗菌素的细菌越来越多。有些人类病原菌，包括肠球菌、结核杆菌、绿脓假单胞菌等，对100多种抗菌素均有耐药性。同时，有些已经被认为基本根除的疾病——如结核病——由于抗菌素耐药性的缘故，又卷土重来。

细菌通过以下三个途径之一获得耐药性基因：1)遗传；2)通过自发突变产生新的抗药菌株；3)通过一种被称作“横向转移”或“细菌性行为”的过程从附近的其他细菌获得抗药基因。Salyers开玩笑说，你的肠道就是细菌寻欢作乐的单身酒吧。她又补充说：“而且，它们不受抑制剂限制。我指的是基因会跨属类和种界转移，就像人类使龋齿受孕。”

动物病菌耐药性基因向人类病菌横向转移的证据已经获得。Salyers在自己的实验研究中已发现同一耐药性基因在动物

肠球菌和人类结肠中最常见的类杆菌中都存在。最确凿的证据是基因的DNA序列：尽管细菌本身的基本组分差别很大，耐药性基因的基本序列却完全相同。

造成抗菌素耐药性的主要原因就是该抗菌素的使用。抗菌素用得越多，细菌对它的耐药性就越大。专家们认为，由于这一原因，抗菌素的使用应该谨慎，而且，使用时的剂量水平应尽可能杀死引起感染的全部细菌。如果因用药不足造成治疗不彻底，杀死的只是最敏感的细菌，存活下来的顽固细菌继续生长繁殖，形成耐药性菌株。

人类滥用抗菌素造成的公共卫生问题尤为严重。通常，患者都会要求使用抗菌素，而有很多大夫也是不分病灶滥开抗菌素处方——如用来治疗抗菌素根本就不起作用的病毒感染。另外，患者在病情稍有好转后停用抗菌素的情况也非常普遍，其结果是只能杀死部分细菌。全世界范围内，抗菌素的使用都普遍存在治疗不彻底的问题。

农业领域的治疗不彻底，特别是非治疗性用药（且不管如何定义）也普遍存在。在谈到家禽业的治疗不彻底问题时，华盛顿特区一个行业团体——美国养鸡协会（National Chicken Council）发言人Richard Lobb说：“抗菌素用于促进生长时，用药剂量极低；每吨饲料也不过数

克。抗菌素通常用来控制禽类肠道菌群，这样可以提高饲料转化率。”据Lobb介绍，治疗性用药的剂量比这要高的多，尽管具体用药量还应视具体的药物而定。

Salyers说，她进行的实验研究表明，长期低剂量用药模式在选择耐药性细菌时最为有效。“这种剂量配制模式使细菌有时会获得基因变化，从而变得更加适应。”她又补充说：“我们应该记住，在植物和动物存在几十亿年之前，细菌就已经存在，它们的适应能力特别强大。如果给它们时间适应，它们就会以最高的效率来完成这一适应过程。这也就是为什么低剂量用药关系重大的原因。”

动物使用抗菌素给人类健康带来的风险

通常，人们在接触家畜或食用肉类或肉制品时会受到食物媒介（食源性）耐药性细菌的暴露。会使人致病的食物媒介细菌种类很多，其中有两种细菌因影响的人群大而最为引起关注。根据美国疾病预防控制中心（CDC）提供的数字，沙门氏菌和弯曲杆菌每年都会造成数百万例食物中毒。“这两种病原在美国造成的食物媒介细菌疾病病例数量难以分伯仲，”美国兽医协会（American Veterinary Medical Association）科研处主任Lyle Vogel说。这两种细菌引起的反应有的难以察觉，有的会令人感到不适，严重的会造成婴儿、



万能抗菌素。有的专家认为抗菌素在动物中的非治疗使用至少应在一定程度上为细菌抗菌素耐药性增强负责。

老年人及免疫系统有缺陷的人死亡。

耐药性菌株的出现有一定的频率。例如，1999年，美国疾病预防与控制中心科研人员开始跟踪一种叫做Newport 9+的沙门氏菌新变种。Newport 9+因对九种抗菌素具有耐药性而得名，其中包括为数不多的能够杀死大多数细菌的抗菌素——头孢三嗪（ceftriaxone）——这一抗菌素也是用来治疗儿童沙门氏菌血感染的首选药物（在美国，这一疾病每年夺去1000多人的生命）。

由美国食品和药物管理局（FDA）、美国疾病预防控制中心以及美国农业部（USDA）联合协调的美国抗菌素耐药性监测系统（NARMS）监控中心提供的数据使科研人员可以借此寻求动物抗菌素使用与人类病原菌耐药性之间的相关性。目前，美国抗菌素耐药性监测系统正在收集沙门氏菌、李氏氏大肠杆菌O157、弯曲杆菌、志贺氏菌以及它们对17种抗菌药物的敏感性数据。将以上数据与以往数据对比之后，就可以确定细菌对这些药的耐药性变化。美国抗菌素耐药性监测系统已收集到的数据表明，从2000年的人类临床样本中分离获得的沙门氏菌群中，有12% 对至少5种抗菌素具有耐药性，包括氨基西林、氯霉素、链霉素、新洁明及四环素。所有这些药品或它们所属同类药品在农业中都有使用。1996年，也就是美国抗菌素耐药性监测系统开始收集数据的那一年，从人类分离得到的沙门氏菌中只有6% 表现出这一耐药性模式。另外，2001年10月18日出版的《新英格兰医学杂志》（*New England Journal of Medicine*）上刊登的一系列研究发现，超市出售的鸡肉中食物媒介耐药性病菌含量较高。

发生食物中毒后，人会感到极度不



摸着石头过河？研究人员也搞不清人类抗菌素用于动物后会对人类抗菌素耐药性产生什么样的影响？许多人认为，在掌握进一步的偏见之前，家畜饲养者在抗菌素使用问题上应持谨慎态度。

动物健康，人类遭殃？农场和药房的热门抗菌素

抗菌素种类	动物种类	动物使用			人类使用	细菌耐药性
		疾病治疗	疾病预防	促进生长		
氨基糖苷类 (庆大霉素、新霉素、链霉素)	牛、家禽、羊、猪	✓	✓		✓	✓
β内酰胺类 青霉素类 (阿莫西林、氯卡西林) 头孢菌素类 (第三代)	牛、家禽、羊、猪	✓	✓	✓	✓	✓
离子载体类	牛、家禽、羊、猪		✓	✓		✓
大环内酯类 (红霉素、替米考星、土乐霉素)	牛、家禽、猪	✓	✓	✓	✓	✓
多肽类 (杆菌肽)	家禽、猪	✓	✓	✓	✓	✓
氟喹诺酮类 (恩诺杀星)	牛、家禽	✓	✓		✓	✓
磺酰胺类	牛、家禽、猪	✓		✓	✓	✓
四环素类	牛、家禽、羊、猪	✓	✓	✓	✓	✓

资料来源：

Cornaglia G. The spread of macrolide-resistant streptococci in Italy. APHA Newsletter 16(1):14 [available: http://www.healthscilists.edu/aphaNewsletter/16_16.html].

CDC. Aminoglycoside resistance in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. Atlanta, GA:U.S. Centers for Disease Control and Prevention. 1999 [available: <http://www.cdc.gov/ncidod/bioLab/FactSheet/amino.htm>].

CDC. Quinolones and the clinical laboratory. Atlanta, GA:U.S. Centers for Disease Control and Prevention. 1999 [available: <http://www.cdc.gov/ncidod/bioLab/FactSheet/amino.htm>].

Conwil RM, Nahm J. Antiprotozoal drugs. Columbia, MO:University of Missouri College of Veterinary Medicine. 1997 [available: <http://www.parasitology.org/Drugs/antipro.htm>].

Dromigny J-A et al. Emergence and rapid spread of tetracycline-resistant *Vibrio cholerae* strains. Madagascar. Emerg Infect Dis 8(3):336-338 (2002) [available: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol8no3/01-0258.htm>].

Hart S, Korey E, Stanette G. Nearly one-third of *Streptococcus pneumoniae* are resistant to newer antibiotics: study in doctor's office patients points to resistance rates in children. 1998 [available: http://www.kidsource.com/kidsource/content/hs/hsresistant_antibiotics.htm].

Rossiter S et al. High prevalence of bacitracin resistance among enterococci isolated from humans stools and grocery store chicken in the United States. American Society for Microbiology General Meeting, Orlando, FL, May 2001 [available: http://www.cdc.gov/harms/pb/presentation/asmn2001/rossiter_s.htm].

Skiell D. Resistance to trimethoprim and sulfonamides. Vet Rec 32: 261-273 (2001) [available: <http://www.edosciences.com/articles/lnra-vet/abs/2001/02/v1304v130d.html>].

Stanney K et al. Multi-drug resistant *Salmonella* Senftenberg isolated from patients in a Florida hospital. American Society for Microbiology General Meeting, Orlando, FL, May 2001 [available: http://www.cdc.gov/harms/pb/presentation/asmn2001/stanney_k.htm].

Swedish Medical Products Agency. Cefadroxil summary of product characteristics. Uppsala, Sweden:Swedish Medical Products Agency. 1999 [available: http://www3.mpa.se/spc/SPCA-E/Cefadroxil_NM_Pharma_caps.ENG.pdf].

US. GAO. Food safety: the agricultural use of antibiotics and its implications for human health. RCED-99-74. Washington, D.C.:U.S. General Accounting Office. 1999 [available: <http://www.gao.gov/>].

话，且很难医治。如果由消化道漏出的肠道耐药性菌株引起身体其它部位感染，那么就会造成更加严重的后果。这一情况在手术过程中最容易发生。Salyers说：“如果肠道被意外刺穿，使肠道内的细菌进入血液循环，那么患败血症后感染的机会就会大大增加。”

Tufts大学医学院分子生物学、微生物学及医学教授、APUA主席Stuart Levy补充说，耐药性基因的传播渠道并不限于食物媒介病原菌。作为微生物生态系统的组成成员，任何细菌——即便是非致病性细菌——都有可能获得耐药性基因，并将其传递给周围的细菌，包括会引起肺炎、泌尿道感染以及性传播疾病的细菌。因此，一个起源于动物的鼠伤寒沙门氏菌株的耐药性基因最后可能进入肺炎克雷白杆菌（引起人类肺炎）。与此相似，动物肠球菌耐药性基因最后可能进入金黄色葡萄球菌，因其极难医治的对近100种药物都有耐药性的院内感染。“要将一种无法医治的泌尿道感染的源头一直追溯到某个农场所使用的抗生素是很困难的。”Levy说，“但是，农场使用抗生素却完全可能就是造成这一耐药性的根源。”

药品储备不断减少

结耐药性问题雪上加霜的是新型有效抗生素的缺乏——新药的开发已连续数年出现下降。因此公共卫生部门的奋斗目标是想方设法，尽量保持现有抗生素的有效

性。那些单纯在动物中使用的药物——如可以提高牛羊饲料转化率，由于毒性太大，不能用于人类的离子载体类药物——并不是卫生部门的重点研究对象。根据Vogel的说法，抗生素专家们最担心的是那些既用于动物，又用于人类的药物，主要包括四环素类、氟喹诺酮类、第三代头孢菌素、大环内酯类等。

最近，激进人士将一种在动物中（主要是在家禽中）使用了25年的维吉霉素(virginiamycin)列为靶标，此行动令饲养业多少有些惊慌。维吉霉素与一种叫做Synercid的新型人类抗菌素有关，该抗菌素目前正在逐渐取代临床医药中最有价值的抗菌素之一——万古霉素(vancomycin)。上世纪九十年代后期，具有万古霉素耐药性的肠球菌菌株的出现令医务人员极为震惊。肠球菌的万古霉素耐药性至少有部分可追溯到与阿佛帕星(avoparcin)相关的抗菌素——这种药在美国一直未通过审批——但是，欧洲的家禽饲养业曾将其用于促进生长。但上述事件发生之后，就没有再使用。激进人士担心这一情景会在维吉霉素身上重现。

到目前为止，因考虑到人类耐药性威胁对动物抗菌素采取强制措施的，还仅限于美国食品和药物管理局做出的禁止将氟喹诺酮用于家禽饲养的决定。目前，食品和药物管理局正在对维吉霉素的使用进



耗光储备。除了在动物中使用之外，抗生素在人体身上的过度使用也是造成有效抗生素数量减少的主要原因。

执行风险评估。

行业观察家们认为，Baytril还不会那么快遭禁。利益相关人士认为，食品和药物管理局针对贝尔公司的行动需要10到20年才能见分晓。实际上，有的批评家已经在表示他们的不满，认为食品和药物管理局被层层听证和上诉堵住了手。食品和药物管理局缺乏一套有效的机制来处理此类问题。”华盛顿特区一个倡议团体——公益科学中心(Center for Science in the Public Interest)抗生素耐药性项目主管Tamar Barlam说，“唯一可行的途径，要么是工业部门自愿撤出，要么是以法律形式禁止药物销售。”

Kennedy and Brown的法案都提出禁止用环丙杀星类抗生素治疗禽类疾病。另外，两个法案都要求在法案实施两年以内禁止8种人类抗生素在食用动物中的使用，除非食品和药物管理局明确此类使用不会导致抗生素耐药性问题。

近几年，食品和药物管理局已经重新修订了动物抗菌素新药审批程序，尤其是已经将潜在的人类耐药性问题作为一个安全性终点指标。食品和药物管理局兽医中心(Center for Veterinary Medicine)主任Stephen Sundlof说，在新的审批程序中，食品和药物管理局要求医药公司就潜在的耐药性问题提供更全面的信息。“但是，我们很难对此作出评价，”Sundlof说，“我们确实无法预测是否会发生耐药性问



杀鸡灭虫？沙门氏菌（放大图）和弯曲杆菌等病菌感染，通常与食用未煮熟的肉类有关，每年都会造成数百万例食物中毒并致多人死亡。

题、什么时候发生以及其发生的程度。如果你总是往最坏的后果想，那么，什么药都逃不过审批；如果管得太松，又起不到应有的作用。因此，我们现在采用的是一



套基于风险大小的评估程序，同时兼顾考虑了药物对人类医学的重要性。”

食品安全和食品生产的前景

如果减少或取消抗菌素在动物中的使用，又将是怎样的情景呢？我们可以从欧洲的经验中获益。自1999年以来，欧洲委员会对所有与人类抗菌素有关的动物抗菌素实行了严格管理。力度最大的当数丹麦——从1994年至2000年，将动物使用抗菌素的数量减少了约60%。

根据2002年3月27日《华盛顿邮报》(The Washington Post)刊登的一篇文章，丹麦用于促进生长的抗菌素使用量从高峰期1994年的128吨降到了零。该文章援引哥本哈根丹麦兽医研究所(Danish Veterinary Institute)研究员Henrik C. Wegener的介绍，丹麦实施禁令后，耐药性细菌大大减少，而且未对动物健康和肉价造成影响。Wegener也承认，动物长到同样的重量所需的饲料确实增加了，但增加的费用可由节省下来的药物费用抵消。

但是，在抗菌素问题上代表兽医专业人士的Vogel对丹麦的说法表示怀疑。根据丹麦方面的报告，2000年用于治疗疾病的抗菌剂增加了30%。他说：“如果疾病不能得到医治，很明显，动物的健康和繁殖就要受到影响。”



经济等式。家畜饲养者认为减少动物使用抗菌素的量会给肉类生产成本造成很大影响，使肉价上升。但是环境专家和其他异议人士认为抗菌素耐药性的代价要比这大得多。

农业抗菌素的使用及耐药性问题最终可归结为一个熟悉的公共卫生问题：对于一个尚不十分明朗的风险，我们是应该采取防范措施，尽量减少其构成的威胁？还是应该在采取切实措施之前，等待更多有力的数据？就像医患双方对抗菌素的保护都可以起到一定的作用一样，养殖业和医药公司也应该能做到。但是，控制耐药性蔓延必然会引起一定程度上经济损失的阵痛。而且，可能会对动物健康和繁殖造成损害。“如果你想要的是圈养在养殖场的牛所生产出来的便宜牛肉，而不是让牛在市郊和野生动物园闲庭信步的话，那么，你就必须面对这一选择的后果。”Salyers说：“后果之一就是抗菌素的大量使用。”

要减少抗菌素的使用，畜牧业必须作出改变，改善卫生条件减少细菌的传播。目前，还无从了解美国畜牧业将如何应对变化后的新形势。“养猪业需要帮助。”Salyers说，“我们不能让他们在用抗菌素已经上瘾后，要求他们一下子就彻底戒掉。我们必须考虑到他们的处境。要减少抗菌素在农业中的使用，我们必须和农业部门一起努力来完成这一转变。”

—Charles W. Schmidt
译自 EHP 110:A396-A402 (2002)

养殖场用药物下降

一项由代表农用制药企业的行业团体——动物健康协会(Animal Health Institute)进行的工业调查发现，2001年美国家畜养殖场使用的抗生素数量已经连续第三个年头出现下降。该协会于2002年10月份公布的调查结果显示，2001年购买用于家畜的抗生素为2180万磅，较1999年的2400万磅有所下降。家畜饲养中使用抗生素的数量应当会继续下降。2002年，McDonald's、Wendy's、Tyson Foods以及Perdue Farms都宣布它们的家禽类产品不含有某些抗生素，而且，美国国会上下两院都提出了议案，限制人类医药中使用的抗生素在动物身上使用。



—Erin E. Dooley
译自 EHP 111:A87 (2003)